NOV 16 18

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur Kenntnis der Wirkung
des
Piperidin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Philipp Schoebel,

approb. Arzt aus Minkowski i. Schles.

Kiel, 1895.

Druck von A. F. Jensen.

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur Kenntnis der Wirkung
des
Piperidin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Philipp Schoebel,

approb. Arzt aus Minkowski i. Schles.

Kiel, 1895.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 35.

Rectoratsjahr 1895/96.

Referent: Dr. **Hensen.**

Zum Druck genehmigt

Dr. **Werth,** z. Z. Decan.

Seiner teuren Mutter

in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

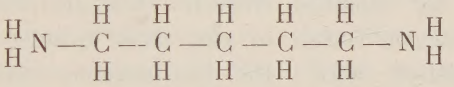
vom

Verfasser.

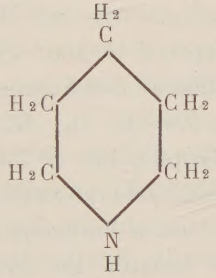
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153522_0184

Im Jahre 1819 gelang es Oerstedt, aus dem schwarzen Pfeffer eine Substanz darzustellen, welche er Piperin nannte. Bald darauf erkannte man, dass es eine schwache Base sei, die sich durch Einwirkung von weingeistigem Kali leicht in eine eigentümliche Säure: die Piperinsäure und ein starkes basisches Produkt: das Piperidin spalten lasse. Letzteren Körper hat man mehrfach untersucht, doch erst in den letzten Jahrzehnten wurden die chemischen Beziehungen des Piperidin zu anderen Körpern klargestellt und sein synthetischer Aufbau vollbracht. Dieser ist in der verschiedensten Weise ausgeführt worden. Den besten Einblick in die Konstitution des Piperidin gewährt wohl die von Ladenburg ausgeführte Synthese des Piperidin aus Pentamethylendiamin. Dieses



liefert nämlich bei der trockenen Destillation des Hydrochlorid Ammoniak (NH_3) und Piperidin:



Es bildet also einen sechsgliederigen Ring von fünf Methylen- und einer Imid-Gruppe, ist sonach ein Analogon des Hexamethylen und wird auch als Pentamethylenimin bezeichnet. Das Piperidin ist eine farblose Flüssigkeit, in Wasser und Alcohol leicht löslich, von eigentümlichem pfefferartigen Geruch und stark basischen Eigenschaften.

Dieser Körper, der zu verschiedenen anderen, teils in dem Pflanzenkörper gebildeten, teils künstlich darstellbaren Substanzen in naher chemischer Beziehung steht, ist bisher zweimal an dem Tiere geprüft worden. Zu den Versuchen, die Fliess sowie Heinz ausführten, wurden hauptsächlich Kaltblüter (Frösche) verwendet. Kronecker hatte bereits früher das toxikologische Verhalten des Piperidin mit dem des Coniin verglichen und einen wesentlichen Parallelismus in der Wirkung dieser beiden Körper gefunden, der nach dem chemischen Verhalten derselben vorauszusetzen war. Fliess, der unter Kroneckers Leitung seine Versuche anstellte, kam zu folgenden Resultaten:

»In mittleren Dosen (0,01 g) hebt es bei Fröschen nach c. 10 Minuten die Reflexerregbarkeit auf. Bei Quarrfröschen schwindet momentan nach der Injection von Piperidin der Quarrreflex.

Die Reflexzeit wird durch kleine Dosen 0,001 zunächst sehr verlängert, dann kehrt sie bald zur Norm zurück. Die Hemmungsorgane im Grosshirn lähmt Piperidin nicht. Überhaupt werden durch Piperidin nervöse Centralorgane nicht gelähmt. Ebensowenig wird der Nervenstamm durch Piperidin irgendwie afficiert, die Lähmung betrifft vielmehr lediglich die peripherischen Endausbreitungen der sensiblen Nerven. Auf die Atmung wirkt Piperidin in mässigen Dosen so ein, dass dieselbe (bei Fröschen) minutenlang sistiert wird. Die Pulsfrequenz sinkt schon nach kleinen Piperidindosen auf etwa zwei Drittel der normalen Zahl.«

Heinz unterzog die Fliess'schen Versuche einer Nachprüfung und erhielt Resultate, die mit den Angaben Fliess' in vielen Punkten in Widerspruch stehen. Zunächst konnte er keine Herabsetzung der Sensibilität an den Nervenendigungen konstatieren. Er träufelte zu diesem Zwecke ins Kaninchenauge zu wiederholten Malen mehrere Tropfen bis 10 % Lösung von Piperidinhydrochlorat, ohne Sensibilitätsherabsetzung zu erreichen. Ebenso gaben seine darauf hinzielenden Versuche am Frosche ein negatives Resultat. Er widerlegte sodann die Ansicht Fliess', dass das Piperidin auf die motorische Sphäre ganz ohne Einfluss sei. Zu diesem Zwecke schützte er die eine Extremität eines Frosches durch Ligatur vor der Giftwirkung und vergiftete darauf das Tier. Anfänglich waren die Nervenstämme des geschützten Beines sowohl als die des nicht umschnürten Beines gleich gut erregbar, nach 3—5 Stunden trat Lähmung der motorischen Nervenendigungen

der nicht unterbundenen Extremität ein. Heinz injicierte die Giftlösung in den Kehllymphsack des Frosches. Er vermied dadurch einen Fehler, den Fliess bei seinen Versuchen gemacht hatte. Dieser Forscher hatte nämlich die Lösung in den durch Unterbindung nicht geschützten Schenkel gespritzt; durch die reizenden Eigenschaften des Piperidin wird die von dem Gifte umspülte Muskulatur des Beines wachsartig fest und damit natürlich zum Vergleich mit dem anderen Beine ungeeignet. Heinz' Tiere verfielen bald nach der Injection in einen allmählich stärker werdenden Stupor, machten keine spontanen Bewegungen mehr und liessen sich in die verschiedensten unnatürlichen Lagen bringen, ohne den Versuch zu machen, sich aus diesen zu befreien.

An Warmblütern wurde bisher das Piperidin am Kaninchen von Fliess geprüft. Die letale Dosis setzte er zu 0,19 g fest. Bald nach der Injection trat starke Beschleunigung der Respiration ein. Später wurde die Atmung verlangsamt. Es ist demnach dem Piperidin eine den »Vagus lähmende« Wirkung zuzusprechen. Die Lähmung der Sensibilität ist keine so ausgesprochene als beim Kaltblüter. Fliess konnte nur eine Verminderung des Gefühls an der Injectionsstelle konstatieren. Die Reflexerregbarkeit fand Fliess erst bei grösseren Dosen herabgesetzt; einige Reflexe, so der Nasen- und Patellarreflex, schwanden vollständig. Die Kaninchen konnten, ebenso wie die Frösche, in unnatürliche und unbequeme Lagen gebracht werden, ohne dass sie grosse Anstrengungen machten, sich daraus zu befreien.

Man erkennt aus diesem kurzen Bericht, dass die Angaben über die Wirkung des Piperidin doch noch recht viel zu wünschen übrig lassen, und dass es ganz besonders wünschenswert sein muss, genauere Aufklärung zu erhalten, wie das Piperidin auf Warmblüter und von diesen speciell auf Vögel einzuwirken vermag. Als ich Herrn Professor Dr. Falck um eine Aufgabe zu einer Doctordissertation bat, machte er mich auf Obiges aufmerksam, mich gleichzeitig auffordernd, durch neu auszuführende Versuche zur Aufklärung der Piperidinwirkung beizutragen. Zu den Versuchen wurde eine Probe Piperidinchlorhydrat von Merck in Darmstadt bezogen und durch mehrfaches Umkrystallisieren bis zum konstanten Schmelzpunkt $237\frac{1}{2} - 238^{0}$ C. gereinigt. Nach dem Trocknen im luftverdünnten Raum über Schwefelsäure bei erhöhter Temperatur bis zum konstanten Gewicht wurde eine ent-

sprechende Menge des Giftes in Wasser gelöst und den Tieren unter die Haut gespritzt.

1. Versuche an Tauben.

Tabelle 1.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
1	274	167,6	605,0	Erbrechen nach 4 m, 5mal in 59 m, Krampf, Lähmung, Tod nach 118 m.
2	311	163,3	525,0	» » $7^1/_2$ m, 14mal in 26 m, Krampf, Lähmung, Tod nach $92^1/_2$ m.
3	283	141,7	500,6	» » $5^1/_2$ m, Krampf, Lähmung, Tod nach $32^1/_2$ m.
4	313	156,6	500,2	» » $7^1/_2$ m, 5mal in $12^1/_2$ m, Krampf, Lähmung, später noch 3mal Erbrechen.
5	376	184,6	490,9	» nach $2^1/_2$ m, 19mal in $192^1/_2$ m, Krampf, Lähmung.
6	276	131,3	475,6	» » $7^1/_2$ m, 9 » » 93 m, Krampf, Lähmung.
7	316	150,1	474,9	» » $9^1/_2$ m, 2 » » 1 m, Krampf, Lähmung.
8	270	121,6	450,2	» » $5^3/_4$ m, 5 » » $8^1/_2$ m, Krampf, Lähmung, später noch 6mal Erbrechen.
9	308	131,1	425,5	» nach 15 m, 4mal in $33^1/_2$ m, Krampf, Lähmung, später noch 2mal Erbrechen.
10	291	116,6	400,5	» nach 37 m, 6mal in 131 m, Krampf.
11	360	126,1	350,1	» » $11^1/_2$ m, 9 » » 182 m, »
12	378	127,6	337,4	» » 5 m, 20 » » 99 m.
13	343	111,5	325,2	» » 4 m, 14 » » 87 m.
14	391	117,3	300,0	» » $5^1/_2$ m, 16 » » 96 m.
15	274	70,0	255,5	» » 17 m, 1 » » — m.
16	358	71,6	200,1	» » 6 m, 11 » » 75 m.
17	311	50,0	160,8	» » $2^1/_2$ m, 13 » » 66 m.
18	388	38,8	100,0	» » 173 m, 2 » » 2 m.
19	339	21,4	63,1	» » $2^1/_2$ m, 26 » » $88^1/_4$ m.
20	301	17,8	59,2	» » 11 m, 3 » » 8 m.
21	363	20,9	57,7	» » 10 m, 5 » » 44 m.
22	299	15,2	50,8	» » 8 m, 2 » » 14 m.
23	349	10,0	28,4	» » $7^1/_4$ m, 4 » » $12^3/_4$ m.
24	350	7,9	22,4	» » 65 m, 1 » » — m.
25	324	6,3	19,4	» » 4 m, 9 » » 12 m.
26	353	6,5	18,5	Keine Wirkung.
27	274	4,7	17,2	» »

Ich teile hier zunächst einige Versuchsprotokolle auszugsweise mit.

2. Versuch.

311 g schwere Taube.

9h 37½m: Einspritzung von 163,265 mg Piperidinchlorhydrat. — Gleich darauf starke Beschleunigung der Atmung.

45m: Erbrechen unter Flügelschlagen, Beine etwas krampfig.

46m, 47m, 48m, 49m, 50m, 52m, 54m: Jedesmal Erbrechen.

55m: Erbrechen; das linke Bein wird krampfig steif nach hinten gestreckt.

57m, 10h 0m, 2m, 6m, 11m: Jedesmal Erbrechen.

10h 15m: Fällt auf die Brust unter stärkerem Flügelschlagen; Beine krampfig steif nach hinten gestreckt.

25m: 5 Atmungen in 15 Secunden mit Schnabelöffnen und schwachen Körperbewegungen.

27m: Kopf krampfig in den Nacken zurückgeschlagen.

37m: 6 Atmungen in 15 Secunden; Zuckungen des ganzen Körpers; Flügelschlagen, das in der nächsten Zeit stärker und stärker wird.

44m: 6 Atmungen in 15 Secunden; jede zweite Inspiration mit stärkeren Körperbewegungen verknüpft.

50m: 7 Atmungen in 15 Sec.

11h 8m: 5 Atmungen in 15 Sec., unregelmässig mit stärkeren Bewegungen.

10m: Tod.

4. Versuch.

313 g schwere Taube.

9h 44m: Einspritzung von 156,56 mg Piperidinchlorhydrat.

51½m, 52½m, 53½m, 58m: Jedesmal Erbrechen. — Kurz vor dem letzten Mal 6 Atm. in 15 Sec. Beine krampfig steif.

10h 4m: Erbrechen. Bald darauf 8 Atm. in 15 Sec.

40m: Der Kopf wird krampfig steif zurückgeschlagen; das Tier fällt hintenüber, bleibt dann gelähmt auf der Brust liegen mit steif nach hinten gestreckten Beinen.

44½m: 7 Atm. in 15 Sec. mit geringem Schnabelöffnen; der Kopf ist stark zurückgeschlagen, so dass der Schnabel senkrecht zur Körperaxe steht.

10h 47m: 5 Atm. in 15 Sec., mit stärkeren Körperbewegungen verknüpft.
51m: 4 Atm. in 15 Sec., unregelmässig, stossend.
11h 37m: 6 Atm. in 15 Sec.
57m: Erhebt sich zum Erbrechen.
12h 2m, 15m: Jedesmal Erbrechen, fällt wieder auf die Brust; 10 Atm. in 15 Sec.
49m: Erbrechen, kurz darauf 13 Atm. in 15 Sec. Erholt sich wieder.

7. Versuch.

316 g schwere Taube.

11h 41½m: Einspritzung von 150,6 mg Piperidinchlorhydrat.
51m, 52m: Jedesmal Erbrechen. — Linkes Bein krampfig zurückgeschlagen.
12h 4m: Der Kopf ist etwas nach dem Nacken zurückgeschlagen.
23m: Der Kopf wird jetzt so stark zurückgebeugt, dass das Tier unter heftigem Flügelschlagen auf den Rücken fällt.
27m: 11 Atm. in 15 Sec. Beine nach hinten gestreckt. Kopf zurückgebeugt; Flügel etwas ausgebreitet.
31m: Temperatur in der Kloake 39,4°.
36m: Kopf liegt jetzt mehr zur Seite; 10 Atm. in 15 Sec.
58m: Temperatur 38,4°; 10 Atm. in 15 Sec. unter schwachen Körperbewegungen.
1h 12m: 7 Atm. in 15 Sec., unregelmässig.
45m: 11 Atm. in 15 Sec. Sitzt auf den Schwanz gestützt. Erholt sich wieder.

8. Versuch.

270 g schwere Taube.

8h 52m: Einspritzung von 121,55 mg Piperidinchlorhydrat.
57¾m, 58½m: Jedesmal Erbrechen.
9h 1m: Erbrechen; Beginn des Beinkrampfes.
3½m, 6¼m: Jedesmal Erbrechen.
15m: Das rechte Bein steif nach hinten gestreckt; Tier fällt auf die Brust.

9h 21m: 21 Atm. in 15 Sec. Liegt auf der Brust, Beine nach hinten gestreckt.
35m: Kann nicht mehr ordentlich fliegen.
44m: 10 Atm. in 15 Sec. Liegt vollkommen zur Seite.
10h 25m: 11 Atm. in 30 Sec. mit Schwanzbewegungen; das Tier liegt sonst regungslos da, reagiert aber auf schwächste Reize durch Körperbewegungen.
30m: Temperatur in der Kloake 35,6°.
11h 0m: Sitzt jetzt wieder; Nackenkrampf.
48m, 51m, 54m: Jedesmal Erbrechen.
12h 16m, 17m, 57m: Jedesmal Erbrechen. Erholt sich wieder.

17. Versuch.

311 g schwere Taube.

4h 59m: Einspritzung von 50 mg Piperidinchlorhydrat. — Kurz vorher 15 Atm. in 20 Sec.
59¼m: 8 Atm. in 10 Sec.
59½m: 13 » » 10 »
59¾m: 19 » » 10 »
5h 0m: 22 » » 10 »
¼m: 28 » 10 »
½m: 23 » » 10 »
1½m, 4½m, 6¼m, 7¾m, 12½m, 20m: Jedesmal Erbrechen; 4 Atm. in 10 Sec.
33m, 35m, 56¼m, 57m: Jedesmal Erbrechen.
6h ¾m, 5¼m, 7½m: Jedesmal Erbrechen:

19. Versuch.

339 g schwere Taube.

4h 38m: Einspritzung von 21,4 mg Piperidinchlorhydrat.
40½m, 42m, 42¾m, 45m, 48¾m, 51m, 51¾m, 59m: Jedesmal Erbrechen.
5h 2½m, 8½m, 9½m, 19¼m, 20m, 21¾m, 30½m, 31m, 32m, 37½m, 50m, 51m, 52m, 52½m: Jedesmal Erbrechen.
6h 5¼m, 6m, 8m, 8¾m: Jedesmal Erbrechen.

Es erscheint wünschenswert, im Zusammenhange zu schildern, welche Erscheinungen durch die Piperidinwirkung bei den Tauben

hervorgerufen werden und wie jene mit zunehmender Dosis wechseln.

Kleinste, eben noch wirksame Mengen des Giftes rufen als Erstlingswirkung den typischen **Brechanfall** hervor, dem gewöhnlich eine geringe **Beschleunigung der Atmung** und auch eine geringe Modification des Typus der Atmung vorausgehen. Erst etwas grössere Gaben liessen fast unmittelbar nach der Einspritzung, — wie aus dem mitgeteilten Protokolle des 17. Versuches ersichtlich ist — eine zum Teil erhebliche Einwirkung auf die Atmung erkennen; Brechbewegungen folgten dieser Atmungsbeschleunigung dann meist auf dem Fusse nach und konnten von uns im weiteren Verlaufe der Vergiftungen — wie den Bemerkungen in der Tabelle entnommen werden kann — zum Teil in recht grosser Zahl notiert werden.

Atmungsbeschleunigung und Erbrechen sind bei mehr als der Hälfte unserer Versuche die einzigen Erscheinungen gewesen. Die minimal wirkende Gabe musste fast auf das zwanzigfache erhöht werden, wenn noch eine dritte Wirkung wahrgenommen werden soll, eine **Wirkung krampfiger Art,** die in ihrer schwächsten Ausbildung sich bei den Tieren durch öfters erfolgendes Austreten der Beine nach hinten, sowie durch stärkeres Balancieren auf den entschieden krampfig steifen Beinen bemerklich macht. Erst etwas grössere Gaben lassen den **Beinkrampf** typisch hervortreten: Die Tiere stehen schon während der ersten Brechanfälle breitspurig und schwankend da, stellen dann mehr und mehr, bald das rechte, bald das linke Bein zurück, stehen auch auf einem Beine, während das andere krampfig steif zurückgestreckt wird, und fallen schliesslich auf die Brust, auf der sie längere Zeit liegen bleiben, weil beide Beine krampfig steif nach hinten gestreckt werden.

Zu diesem Beinkrampf gesellt sich später resp. nach höherer Gabe der **Kopf- oder Nackenkrampf** hinzu, der, wenn er dem Beinkrampfe vorausging, zu eigentümlichen Stellungen des Tieres mit nachfolgendem Überschlagen des Körpers Anlass geben konnte; liegt das Tier dann endlich ruhig, so bemerkt man, dass der Kopf soweit wie möglich nach dem Rücken zurückgebeugt wird.

Zu diesen stärkeren krampfigen Affectionen kommen lähmungsartige Erscheinungen hinzu; der Kopf sinkt mehr und mehr

herab und liegt schliesslich auf dem Tische auf, die Atmungszahl wird geringer, die Inspirationen erfolgen unregelmässig auf einander bei etwas geöffnetem Schnabel, stossend mit zunächst schwachen, dann stärkeren Bewegungen des Körpers, besonders des Schwanzes, doch auch unter Flügelschlagen. Wurde die Tötungsdosis eingespritzt, so nahmen die Lähmungserscheinungen stark zu. Jede Inspiration ist zunächst von heftigen krampfigen Bewegungen begleitet, doch nimmt die Stärke dieser schnell ab, die Atmung wird sehr oberflächlich und unregelmässig, eine stärkere Zuckung erfolgt noch und das Tier stirbt.

Der ganze Ablauf der Vergiftung kann sich ziemlich lange hinziehen, sowohl nach der Injection letaler als aletaler Gaben. Nach letzteren liegen die Tiere dann lange Zeit in einem lähmungsartigen Zustande da, aus dem sie erst nach und nach sich wieder erholen. Die Atmung wird regelmässiger und häufiger, der Nacken- und Beinkrampf schwinden allmählich, das Tier erhebt sich wieder, das erste Mal meist zur Entleerung des Kropfinhaltes. Während des Lähmungszustandes wurde festgestellt, dass die Temperatur der Taube eine erhebliche Einbusse erlitten hatte.

Dem Piperidin sind somit in hervorragendem Masse erregende Wirkungen zuzuschreiben, die wir an der Atmungsbeschleunigung, an den eintretenden Brechanfällen, an den Bein- und Nackenkrämpfen erkennen; nach grösseren Dosen schlägt die erregende Wirkung in die lähmende um, die, soweit aus unseren Versuchen an der Taube geschlossen werden kann, in erster Linie die Atmung betrifft: Die hervortretende Störung der Atmung giebt seinerseits Anlass zu dyspnoischen Krämpfen und führt schliesslich zum Tode.

Mit Rücksicht auf die von Fliess gemachte Angabe einer anästhesierenden Wirkung haben wir mehrfach bei unseren Tauben Prüfungen der Sensibilität ausgeführt und dabei festgestellt, dass, solange die Tiere nicht moribund, von einer Herabsetzung der Empfindlichkeit nichts bemerkt werden konnte.

Wir fanden, dass 500,553 mg Piperidinchlorhydrat für 1000 g Körpergewicht der Taube eingespritzt werden muss, um sie zu töten, und dass von dieser Gabe bereits 3,9 % zu Atmungsbeschleunigung und Erbrechen, 10 % zu krampfigen Affectionen (Beinkrampf) Anlass geben, während nach 85 % lähmungsartige Erscheinungen wahrgenommen werden konnten.

2. Versuche an Mäusen.

Tabelle 2.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
28	18,72	15,01	801,6	Speicheln, Krampf, Lähmung, Tod nach 51 m.
29	18,08	11,80	653,1	» » » » » $26^1/_2$ m.
30	18,04	11,30	626,8	» » » » » 23 m.
31	20,23	12,20	603,4	» » » » » 30 m.
32	15,31	8,80	575,0	» » »
33	18,93	10,40	549,7	» » »
34	16,66	8,40	504,3	» » »
35	17,85	8,00	448,5	» » »
36	17,30	7,40	427,8	» » »
37	16,77	6,90	411,7	» » Schwäche.
38	21,81	8,75	401,4	Krampf, Schwäche.
39	20,38	7,20	353,4	Speicheln, Krampf, Schwäche.
40	19,45	6,60	339,4	» » »
41	18,93	6,20	327,6	Krampf, Schwäche.
42	23,43	7,00	298,9	» »
43	23,41	6,50	277,8	» »
44	19,07	5,00	262,3	» »
45	23,11	5,80	251,1	Schwäche.
46	20,53	4,60	224,1	»
47	18,07	3,80	210,4	Wirkung zweifelhaft.
48	22,71	4,60	202,7	» »
49	19,81	3,00	151,5	» »
50	17,81	2,20	123,6	Keine Wirkung.
51	19,68	2,00	101,7	» »

Auch hier teile ich einige Protokolle auszugsweise mit.

28. Versuch.

18,72 g schwere Maus.

4h 24m: Einspritzung von 15,006 mg Piperidinchlorhydrat.

$25^1/_4$m: 20 Atm. in 5 Sec.

$28^1/_2$m: 18 » » 5 » sehr angestrengt, zwischendurch einzelne vertiefte Inspirationen.

$30^1/_2$m: Der auf die Unterlage aufgestützte Kopf wird jetzt rhythmisch infolge krampfigen Kopfzitterns hochgehoben.

33m: Stärkerer Krampf besonders des Vorderkörpers.

4h 36m: Starke Zitterkrämpfe des ganzen Körpers; kann nicht mehr gehen.
40m: Bleibt auf die Seite gelegt so liegen. 15 Atm. in 5 Sec.
45m: 13 Atm. in 5 Sec. Fortdauernd krampfige Bewegungen.
52m: 10 » » 5 » , unregelmässig.
58m: 6 » » 5 » .
5h 2m: 4 » » 5 » .
4m: 3 » » 5 » ; vereinzelte Zuckungen besonders der Hinterbeine.
14½m: Lange Atempause.
15m: Zuckungen der Vorderbeine; Tier stirbt.
17¼m: Herz schlägt noch 12 mal in 10 Secunden.
23m: Herz schlägt 4 mal in 10 Secunden.
26m: Herz steht still.

30. Versuch.

18,035 g schwere Maus.

11h 19m: Einspritzung von 11,305 mg Piperidinchlorhydrat.
20m: 40 Atm. in 10 Sec
25m: 30 » » 10 » , starker Speichelfluss.
27m: Liegt auf dem Bauche, kann nicht mehr laufen.
30m: Krampfige Affection; bleibt auf der Seite liegen.
33m: 26 Atm. in 10 Sec.
36m: 17 » » 10 » ; unregelmässig.
38m: Stärkere Zuckungen besonders der Hinterbeine. Atmung sehr verlangsamt.
40m: Die krampfhaften Zuckungen erfolgen jetzt nur noch nach längeren Pausen. Atmung unter Maulaufreissen.
41m: 7 Atm. in 20 Sec., sehr unregelmässig.
41½m: 4 » » 30 » unter Zuckungen der Pfoten.
41¾m: Zuckungen der Vorderpfoten und des Schwanzes.
42m: Tod.

33. Versuch.

18,927 g schwere Maus.

4h 55m: Einspritzung von 10,404 mg Piperidinchlorhydrat.
56½m: 37 Atm. in 10 Sec.
5h 0m: 29 » » 10 »
1½m: Stützt den Kopf.

5h 11m: 22 Atm. in 10 Sec. Zitterkrampf des Vorderkörpers.
15m: Beginn des Speichelflusses.
18m: 26 Atm. in 10 Sec. Heftiger Zitterkrampf besonders des Vorderkörpers.
22m: Die Zitterkrämpfe werden stärker.
31m: Sehr starke Zitterkrämpfe des ganzen Körpers.
50m: Speichelfluss hat aufgehört. 29 Atm. in 10 Sec.
57m: 32 Atm. in 10 Sec.
6h 38m: 32 » » 10 » Kopf nicht mehr gestützt.
7h 17m: 32 » » 10 » Tier ist krampffrei; erholt sich wieder.

42. Versuch.

23,431 g schwere Maus.

4h 52½m: Einspritzung von 7,0028 mg Piperidinchlorhydrat.
53½m: 38 Atm. in 10 Sec.
5h 0m: Stützt den Kopf; Zitterkrampf des Kopfes.
16m: 20 Atm. in 10 Sec., unregelmässig.
43m: 29 » » 10 »; noch immer Zitterkrampf des ganzen Körpers.
6h 16m: 30 Atm. in 10 Sec.; ist wieder krampffrei.

Im Anschluss an diese Protokollauszüge sei hier die Wirkung des Piperidin zusammenhängend geschildert. Kleinste Gaben des Giftes wurden von uns mehrfach geprüft, gaben aber bei den Tieren des 47. bis 49. Versuches keine Sicherheit, ob man von Giftwirkung zu sprechen habe: Die Tiere verharrten bald nach der Applikation sehr ruhig auf ihrem Platze, die Atmungszahl ging etwas herab, eine auffallende Änderung aber im Verhalten der Tiere konnte nicht nachgewiesen werden.

Erst als c. 37 % der minimal letalen Gabe appliziert worden waren, konnten zweifellos **Zeichen der Schwäche** konstatiert werden. Nach geringer Erhöhung der Gabe kombinierten sich mit dieser schwache krampfige Bewegungen, geringes **Zittern des Kopfes und Vorderkörpers,** das entsprechend dem Zuwachs der Giftmenge stärker und stärker wurde und sich dem ganzen Körper mitteilte. Während dieser Krampfaffection resp. dieser schon vorausgehend trat Speicheln und **Speichelfluss** ein, der längere Zeit anhielt und meist erst nach Ablauf der Krampfaffection wieder schwand.

C. 71 % der minimal letalen Gabe bedingten im späteren Verlauf der Vergiftung, nachdem Speichelfluss und Krampf schon einige Zeit bestanden hatten, stärkere **Lähmung** des Tieres: Die Mäuse waren nicht mehr imstande, sich vorwärts zu bewegen, sie blieben, auf die Seite gelegt, in dieser unnatürlichen Stellung liegen, die Atmungszahl war stark herabgesetzt. War die letale Gabe injiciert, so erreichte die Lähmung eine solche Intensität, dass die Tiere für kurze Zeit krampffrei dalagen; dann aber begannen wieder, im Zusammenhang stehend mit der sehr verlangsamten, erschwerten, meist unter Maulaufreissen erfolgenden Atmung, Zuckungen einzelner Glieder, die zunächst dauernd, dann nach längeren Pausen sich bemerklich machten und selbst nach der letzten Inspiration noch wahrgenommen werden konnten. Der **Tod** erfolgte **durch Atmungslähmung.**

Sollen wir das Vorstehende in wenige Worte zusammenfassen, so muss das Hauptergebnis also lauten: Bei der Maus wirken schon kleinste Gaben des Piperidin lähmend ein, doch gesellen sich dann mit Steigerung der Gaben auch Erregungserscheinungen hinzu, die als direkte Wirkung aufgefasst werden müssen. Erheblich grössere Mengen verstärken dann die Lähmung, bringen indirekt dyspnoische Krämpfe hervor und verursachen den Tod durch Atmungslähmung.

Als minimal letale Gabe wurde von uns 603,39 mg für 1000 g Körpergewicht gefunden und weiter festgestellt, dass c. 37 % Zeichen der Schwäche, c. 43 % Zitterkrampf, c. 56 % Speichelfluss und c. 71 % jener Gabe Lähmung bedingen.

Zum Schlusse seien noch die an den beiden von uns benutzten Tierarten festgestellten Verhältnisse verglichen.

Tabelle 3.

	Taube:	Maus:
Tötungsgabe	500,55 mg	603,39 mg
	= 100	= 100
Lähmung	84,96	70,9
Speichelfluss	—	56,3
Krampf	69,95	43,47
Schwäche	—	37,14
Erbrechen	3,87	—

Aus vorstehender Zusammenstellung ersieht man bei Vergleich der minimal letalen Gaben, dass der Maus eine um 20 % höhere Gabe appliciert werden muss, als der Taube, und dass demnach die Maus entsprechend jenem Werte widerstandsfähiger gegen die Wirkung des Piperidin ist als die Taube. Dagegen konnten, wenn wir alle von uns bestimmten Werte auf die entsprechenden Tötungsgaben reducieren, bei der Maus sowohl Lähmungs- als Krampferscheinungen durch zum Teil erheblich geringere Gaben hervorgerufen werden als bei der Taube. Nur bezüglich einer Wirkung, die bei der Taube allein beobachtet werden konnte, besitzt dieses Tier eine auffallende Empfindlichkeit: Die typischen Brechbewegungen wurden bereits ausgelöst, wenn knapp 4 % der minimal letalen Gabe subcutan beigebracht worden waren.

Vergleichen wir das von uns an Taube und Maus Festgestellte mit den Angaben, die Fliess und Heinz über die Wirkung des Piperidin gemacht haben, so müssen wir uns vorherrschend dem Ausspruch von Heinz anschliessen, der dem Gifte motorische Lähmung zuerkennt, müssen aber ganz besonders darauf hinweisen, dass das Piperidin durchaus nicht als ein rein lähmendes Gift angesehen werden kann. Es kommen ihm vielmehr bereits erregende Wirkungen zu, wie sie früher in dem hiesigen Institut bei Untersuchung des Coniin und anderer Derivate des Piperidin ebenfalls nachgewiesen werden konnten.

Es sei mir vergönnt, an dieser Stelle meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Falck, für die gütige Überlassung dieser Arbeit sowie für seine liebenswürdige Unterstützung bei derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Vita.

Ich, Philipp Schoebel, Sohn des verstorbenen Gutsbesitzers Alexander Schoebel, katholischer Konfession, wurde geboren am 1. Mai 1868 zu Minkowski in Schlesien. Besuchte die Gymnasien in Tremessen und Gnesen, bestand an letztgenannter Anstalt Michaelis 1890 das Abiturientenexamen, studierte darauf in Greifswald und Kiel Medicin. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich in Greifswald am 22. Juli 1892, das medicinische Staatsexamen beendete ich in Kiel am 18. Juni 1895. Das Examen rigorosum bestand ich am 6. Juli 1895.